FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

118

Année 1915

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Raoul-Joseph-Hubert JEAN

Né à Charenton (Seine), le 25 août 1887.

LA

GLYCURONURIE DE LA GROSSESSE

Président : M. ROGER, *Professeur*.

PARIS

LE FRANÇOIS, LIBRAIRE

9 ET 10, RUE CASIMIR-DELAVIGNE

1915

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. LANDOUZY

PROFESSEURS :	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	WIDAL TEISSIER
Pathologie chirurgicale	LEJARS
Anatomie pathologique	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	Auguste BROCA
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	N.
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	DEBOVE LANDOUZY GILBERT CHAUFFARD
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE
Clinique chirurgicale	DELBET QUENU N. HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR COUVELAIRE RIBEMONT-DESSAIGNE
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN
Hygiène et clinique de la 1re enfance	MARFAN.

Agrégés en exercice

MM.			
ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BERNARD	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIÈRE
BRANCA	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SAUVAGE
BRUMPT	LABBÉ (Henri)	MULON	SCHWARTZ
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	SICARD
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBÉCOURT	TANON
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TERRIEN
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBRÉDANNE	TIFFENEAU
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	ZIMMERN
GRÉGOIRE	LEREBOULLET	RIBIERRE	
GUÉNIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME BIEN AIMÉE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER

Professeur de Pathologie expérimentale à la Faculté de Médecine,
Membre de l'Académie de Médecine,
Médecin de l'Hôtel-Dieu,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

A Monsieur le Docteur GOSSET

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine,
Chirurgien de la Salpêtrière,
Officier de la Légion d'Honneur.

A Mon Cher Maitre

Monsieur le Docteur DESMAREST

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine,
Chirurgien des Hôpitaux.

LA

GLYCURONURIE DE LA GROSSESSE

CHAPITRE I

L'ACIDE GLYCURONIQUE ET LES CONJUGUÉS GLYCURONIQUES

L'acide glycuronique. Son extraction. Sa provenance. Les conjugués glycuroniques. Leurs propriétés. Leur caractérisation. Leur présence dans l'urine normale. L'acide glycuronique prend naissance dans le foie. La glycuronurie et ses variations dans les états pathologiques.

L'acide glycuronique forme un élément constant de toute une série de substances conjuguées lévogyres que l'on trouve dans l'urine.

L'extraction de l'acide glycuronique présente des difficultés à cause de la faible stabilité de cet acide. Voici comment il faut opérer d'après Schmiedeberg et Meyer qui ont découvert cet acide. On fait bouillir au réfrigérant ascendant une solution contenant 5 à 8 p. 100 d'acide camphroglycuronique (1) et 5 p. 100

(1) Cet acide se trouve constamment dans l'urine de l'homme sain, à qui l'on fait ingérer 50 centigrammes à 1 gramme de camphre.

d'HCl. Le dédoublement s'opère assez lentement et il est bon d'enlever toutes les deux heures, à l'aide de l'éther, le camphérol formé. Le liquide brunit peu à peu. Il se dégage CO^2, et l'acide glycuronique se décompose en partie. On neutralise alors le produit par du carbonate de plomb, on le concentre dans le vide et on précipite le sel de plomb par l'alcool. Le précipité, redissous dans l'eau et soumis à l'évaporation lente, fournit du glycuronate de plomb, qui quelquefois cristallise en petits prismes incolores. D'autres fois, il reste à l'état de masse sirupeuse. En décomposant le sel plombique par l'acide sulfhydrique, et abandonnant la solution à l'évaporation sur l'acide sulfurique, on obtient dans quelques cas des aiguilles qui constituent probablement l'acide glycuronique. Le plus souvent le résidu sirupeux laisse déposer de grands cristaux brillants, de la formule d'un anhydride glycuronique, $C^6H^8O^6$. Ce composé est en cristaux clinorhombiques, qui, à l'air humide, tombent en déliquescence.

Cet acide est dextrogyre et réducteur.

Il dérive du glycose, et ne diffère de ce sucre que par oxydation de son chaînon terminal.

Le glycose est, comme on sait, un composé polyalcoolique contenant une fonction alcoolique primaire, quatre fonctions alcooliques secondaires et une fonction aldéhydique. Ce corps doit donc s'écrire :

$$COH\,(CHOH)^4\,CH^2OH$$

En substituant à la fonction alcoolique primaire CH^2OH une fonction acide, on obtient l'acide glycuronique :

$$COH\,(CHOH)^4\,COOH$$

Cet acide conserve, en plus des quatre fonctions alcooliques secondaires, la fonction aldéhyde qui explique son pouvoir réducteur, ainsi qu'en témoigne son action sur la liqueur de Fehling.

On peut passer du glycose à l'acide glycuronique par simple oxydation, avec élimination d'eau, suivant la formule ci-après :

$$COH\,(CHOH)^4\,CH^2OH + O^2 = COH\,(CHOH)^4\,COOH + H^2O$$

Cette réaction, en apparence fort simple, ne peut être acceptée sans réserve. C'est que le chaînon aldéhydique COH étant plus facilement oxydable que le chaînon alcoolique CH^2OH, doit acquérir tout d'abord la fonction acide. L'oxydation aboutit donc à la formation d'acide glyconique $COOH—(CHOH)^4—CH^2OH$. Puis le chaînon alcoolique s'oxyde à son tour pour donner de l'acide saccharique $COOH—(CHOH)^4—COOH$. Il faudrait faire intervenir ensuite une action réductrice, pour obtenir l'acide glycuronique. Cette filiation, fort compliquée, est bien hypothétique et peu vraisemblable.

Il est plus probable que l'acide glycuronique se produit quand le chaînon aldéhydique du glycose est entré en conjugaison avec différentes substances plus ou

moins toxiques, telles que les composés aromatiques, le camphre et ses dérivés, divers alcools, certains alcaloïdes etc. La fonction aldéhydique du glycose étant bloquée, l'oxydation portera sur le chaînon alcoolique terminal et lui confèrera la fonction acide. Ce radical, qui est venu se souder au chaînon aldéhydique du glycose, et l'a empêché de s'oxyder, restera uni à l'acide glycuronique. Aussi bien, dans l'urine fraîche, on ne trouve jamais d'acide glycuronique libre, mais seulement des composés glycuroniques.

Parmi ces composés glycuroniques, quelques-uns sont chimiquement définis. Voici la liste des corps les plus importants :

Acide urochloralique.	$C^{8}H^{11}Cl^{3}O^{7}$
— phénylglycuronique	$C^{12}H^{14}O^{7}$
— nitrobenzylglycuronique.	$C^{13}H^{15}O^{9}Az$
— thymolglycuronique.	$C^{16}H^{24}O^{8}$
— naphtolglycuronique.	$C^{16}H^{16}O^{7}$
— oxyquinolinoglycuronique . . .	$C^{15}H^{15}AzO^{7}$
— camphroglycuronique	$C^{16}H^{24}O^{7}$
— mentholglycuronique	$C^{18}H^{28}O^{7}$
— oxyantipyrinoglycuronique . . .	$C^{17}H^{20}Az^{2}O^{8}$

Ces composés glycuroniques apparaissent dans l'urine quelque soit le régime auquel est soumis le sujet en expérience, pourvu qu'il soit normal, à la suite de l'absorption de l'un quelconque des corps suivants (1) :

(1) En s'unissant à ces différentes substances, l'acide glycuronique en diminue les propriétés nocives. Comme c'est au foie que semble dévolu le

1° Substances de la série grasse : des alcools primaires, secondaires ou tertiaires, parmi lesquels tous les homologues de l'alcool éthylique (de c^2 à c^8) : le triméthylcarbinol, l'alcool éthylique trichloré, la pincone, le propylenglycole, le nérol qui est un alcool non saturé.

Des aldéhydes non halogénés (isovaléral) ou halogénés : chloral, bromal et butylchloral.

Des cétones : éther acétylacétique, dichloracétone, acétone et ses homologues, l'acétylacétone, l'oxyde de mésityle.

Des carbures non saturés : triméthyléthylène, octylène.

2° Substances aromatiques : des carbures : benzène, toluène, xylène, éthylbenzène, etc., et leurs dérivés non halogénés, naphtalène, phénanthrène.

Des phénols : benzénol, résorcine, hydroquinone, thymol, carvacrol, phénétol, anisol, guaïacol, naphtols et leurs dérivés halogénés, nitrés, amidés.

Des aldéhydes : benzaldéhyde.

Des cétones : acétophénone, gallacétophénone, résacétophénone.

Des acides : oxynitrophénylpropiolique.

Des amines : aniline, acétanilide et acétotoluide, hydrazo-benzène.

3° Substances terpéniques et sesquiterpéniques : des

rôle principal dans la production de l'acide glycuronique, voilà une réaction chimique qui explique, au moins en partie, le rôle protecteur de cet organe contre les intoxications.

carbures : menthène, pinènes, limonène, camphène, phellandrène, sabinène.

Des alcools : menthol, sabinol, borneol, santalol.

Des cétones : camphre, fenchone, menthone, thujone, carvone.

Des aldéhydes : citral.

4° Substances hétérocycliques. — Pipéridiques : thymotinpipéridide.

Indoliques : indol, scatol.

Quinoléïques : oxyquinoléine, carbostyrile, cynurine, caïrine.

Xanthoniques : euxanthone.

Pyrazoliques : antipyrine, pyramidon.

Morpholiques : morphine.

Il faut savoir que la substance conjuguée à l'acide glycuronique diffère très souvent du corps ingéré, car celui-ci se transforme dans l'organisme avant d'être conjugué à l'acide glycuronique.

Ainsi, les carbures sont oxydés en alcools et en phénols. Les aldéhydes et les cétones sont réduits en alcools, les amines aromatiques sont transformées en amidophénols.

Les dérivés nitrés en nitrophénols ou en nitroalcools.

Les phénols (à l'état d'éthers) sont oxydés en diphénols (à l'état d'éthers).

L'indol est transformé en indoxyle.

L'antipyrine en oxyantipyrine.

Les terpènes sont transformés en alcools terpéniques ou en glycols terpéniques.

Les cétones terpéniques sont les unes transformées en oxycétones (le camphre en camphrol), les autres, hydratées (la thujone en hydrate de thujone).

L'acide oxynitrophénylpropiolique est transformé en indoxyle.

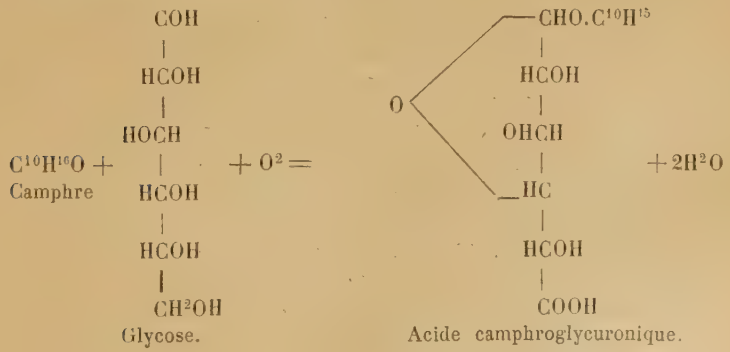
L'acétanilide et l'acétotoluidine en oxycarbaniles.

Les conjugués glycuroniques sont tous lévogyres.

Quelques conjugués glycuroniques réduisent les liqueurs cupropotassiques. Les autres n'agissent pas sur ces liqueurs. Ce pouvoir réducteur de certains conjugués glycuroniques s'explique de la façon suivante : le corps uni au glycose a complètement transformé la fonction alcoolique.

Un nouveau groupement aldéhydique s'est formé aux dépens du groupement des alcools secondaires.

Prenons comme exemple l'acide camphroglycuronique qui réduit la liqueur de Fehling. La réaction qui produit cet acide devra s'écrire :



Les conjugués glycuroniques, bouillis avec un acide minéral étendu (HCl ou SO^4H^2 de 10 à 15 p. 100) sont hydrolysés et sont tous décomposés en acide glycuronique et en un corps hydroxylé, qui est, soit le corps conjugable ingéré, soit un dérivé d'oxydation de celui ci. — Les acides glycuroniques conjugués sont dédoublés également par les ferments des glycosides, notamment par l'émulsine, ainsi que par les bactéries. Voilà pourquoi certaines urines, abandonnées à elles-mêmes, subissent une modification assez curieuse : de lévogyres elles deviennent dextrogyres, par production d'acide glycuronique libre.

Les conjugués glycuroniques sont des acides donnant facilement des sels. Les sels de plomb sont presque tous insolubles. Les sels alcalins sont souvent cristallisés. Les sels des alcaloïdes cristallisent bien. Les conjugués glycuroniques sont très solubles dans l'eau, sauf le conjugué de l'oxyquinoléïne, qui se précipite cristallisé directement.

Pour caractériser les conjugués glycuroniques, il ne faut pas se contenter de noter un pouvoir plus ou moins lévogyre du liquide examiné. Il faut encore s'assurer que cette substance lévogyre n'est pas précipitée par le nitrate mercurique, c'est-à-dire n'est pas éliminée par le déféquant de Patein. Il faut en outre que cette substance, hydrolisée par ébullition avec HCl à 1 p. 100 devienne dextrogyre.

Enfin il existe différentes techniques pour la recherche

des composés glycuroniques. Nous décrirons les plus usitées.

Technique de Tollens. — Additionner le liquide, placé dans un tube à essai, de son volume de HCl de densité 1,19, puis de trente milligrammes de phlorogeucine. Placer le tube dans un bain marie bouillant jusqu'à ce qu'il se produise un trouble. Aussitôt, refroidir le mélange en plaçant le tube sous un courant d'eau, et séparer rapidement le précipité, soit par filtration à la trompe, soit par centrifugation. Laver le précipité trois fois avec de l'eau, puis le dissoudre dans de l'alcool à 93 p. 100, et examiner cette solution au spectroscope. Si elle présente une bande d'absorption entre D et E, entre le jaune et le vert, la réaction est positive.

Technique de Salkowski. — Additionner 3 centimètres cubes de liquide à analyser de 3 centimètres cubes de HCl, de densité 1,19, et d'une pointe de phloroglucine.

Chauffer à l'ébullition dans un tube à essai. S'il se fait une coloration rouge, devenant peu à peu vert sombre (pentoses), ou brun (acide glycuronique), et qu'après avoir laissé refroidir et agité avec de l'alcool amylique, il passe dans ce dernier dissolvant une matière colorante présentant une bande d'absorption entre D et E, la réaction est positive.

Technique de Bial. — On prépare un réactif avec 1 gramme d'orcine dissous dans 500 centimètres cubes de HCl à 30 p. 100 et on additionne de XXV gouttes de

solution officinale de perchlorure de fer. On chauffe alors, dans un tube à essai, 4 ou 5 centimètres cubes de ce réactif, à l'ébullition, puis, écartant le tube de la flamme, on laisse tomber quelques gouttes (au maximum 1 centimètre cube du liquide à essayer), et on laisse reposer. S'il se fait un précipité, on le sépare par filtration ou centrifugation, et on le dissout dans l'alcool amylique. C'est cette dissolution amylique que l'on examine au spectroscope. Si cette solution est colorée en bleu vert, et si elle montre une bande d'absorption entre C et D, entre le rouge et le jaune, la réaction est positive. Le spectre présente parfois une deuxième bande au commencement du rouge et une bande dans le vert, qu'on remarque lorsqu'on a employé un excès d'orcine.

Dans nos recherches, nous avons utilisé la méthode de Tollens et Rorive perfectionnée par Grimbert et Bernier. C'est d'ailleurs la méthode qu'ont toujours suivie, dans leurs recherches, MM. Roger et Chiray. Voici en quoi elle consiste :

1° On prélève 10 centimètres cubes de l'urine.

2° On verse, dans ces 10 centimètres cubes, 5 centimètres cubes d'une solution saturée à froid d'acétate mercurique, pour supprimer certains chromogènes qui pourraient troubler la réaction, et notamment les dérivés indoliques et scatoliques.

3° On filtre.

4° On prélève 5 centimètres cubes de la liqueur filtrée.

5° On ajoute à ces 5 centimètres cubes, 1/2 centimètre

cube d'une solution alcoolique de naphtorésorcine à 1 p. 100. Il se forme un précipité.

6° On ajoute 5 centimètres cubes de HCl : le précipité se redissout.

7° On porte 1/4 d'heure au bain marie à l'ébullition : le mélange prend une teinte noirâtre.

8° On refroidit les tubes contenant le mélange, sous un courant d'eau.

9° On ajoute 10 centimètres cubes d'éther et on agite fortement, en obturant les tubes avec le pouce revêtu d'un doigtier en caoutchouc.

Si le liquide contient de l'acide glycuronique, l'éther prend une coloration bleu violacé et donne au spectroscope une raie obscure dans la région de la raie D. S'il n'en contient pas, il devient jaune. Dans certains cas, l'appréciation est plus délicate. La coloration est lie de vin, rougeâtre ou rose.

On ne sait encore si ces teintes plus rouges sont dues à l'acide glycuronique ou à des corps voisins. Mais l'observation démontrant que ces teintes, ainsi obtenues, traduisent une insuffisance incomplète du foie, on peut les considérer comme indiquant l'état fonctionnel de cet organe.

Dans nos recherches, nous avons coté la glycuronurie de 0 à 10, réservant 0 à la teinte jaune de la réaction négative et 10 à la teinte correspondant à la réaction la plus parfaite. L'œil s'exerce rapidement à coter chaque réaction suivant que la coloration est plus ou moins

marquée, tire plus sur le bleu ou plus sur le rouge. On pourrait, au besoin, dresser une échelle de dix colorations en dissolvant dans l'eau de dix tubes à essai des proportions variables de bleu et de rouge et en scellant ces tubes. Il suffirait alors de voir de quelle coloration de l'échelle se rapproche le plus la coloration de l'éther surnageant le liquide en expérience.

Dans les conditions normales, l'urine de l'homme renferme toujours des conjugués glycuroniques. La quantité, appréciée par l'intensité de la réaction, varie avec le régime alimentaire. Elle augmente quand on ingère une forte proportion de viande. Elle diminue sous l'influence du régime végétarien, de la diète lactée et de l'inanition. Quand le jeûne a été suffisamment prolongé, la réaction est parfois négative. Mais il suffit de faire ingérer un peu de camphre (0 gr. 50 à 1 gr.) pour la voir réapparaître.

Nous avons vu plus haut que la production d'acide glycuronique aux dépens du glycose n'avait lieu que grâce à la présence de différentes substances entrant en conjugaison avec le chaînon aldéhydique du glycose pour bloquer sa fonction. Ce fait explique parfaitement les variations de la glycuronurie chez l'homme sain. Beaucoup de ces substances, en effet, se forment sous l'action des fermentations intestinales. Aussi, la proportion des composés glycuroniques augmentera chez les individus soumis à un régime carné, présentant des phénomènes intenses de putréfactions intestinales,

diminuera, au contraire, chez les individus soumis au régime végétarien ou lacto-végétarien, diminuera encore plus et pourra même disparaître dans l'inanition. Mais, qu'on administre à ces sujets aglycuronuriques 0 gr. 50 de camphre, la glycuronurie augmentera ou réapparaîtra, car le camphre appartient au groupe des substances qui viennent bloquer la fonction aldéhydique du glycose.

L'acide glycuronique provient du glycose, et prend naissance dans le foie. Certains auteurs, récemment, mettant en doute l'opinion classique, ont voulu faire provenir l'acide glycuronique des matières protéïques, albumines, mucines ou glycoprotéïdes. Une expérience de Paul Mayer tend à démontrer que l'opinion classique est exacte : on soumet des lapins à un jeûne prolongé. Au bout de douze jours environ, on peut admettre que le glycogène a disparu, ou du moins que la quantité en est fortement réduite. On donne du camphre à ces lapins et on constate dans l'urine une quantité minime d'acide glycuronique. Mais qu'on leur donne à la fois du camphre et du glycose, l'urine éliminera l'acide glycuronique en proportion normale. C'est donc bien aux dépens du sucre que cet acide s'est formé.

L'étude des variations de la glycuronurie au cours des états physiologiques ou pathologiques n'avait pas fixé l'attention des observateurs jusqu'aux recherches de MM. Roger et Chiray. Ces auteurs constatèrent

d'abord que chez les sujets normaux l'urine contient toujours des proportions notables de conjugués glycuroniques, l'épreuve du camphre leur permettant, dans tous les cas, de distinguer l'aglycuronurie normale de l'aglycuronurie pathologique. Ils pensèrent alors que les variations de la glycuronurie permettraient d'apprécier l'état fonctionnel de la glande hépatique.

L'expérience confirma ce que la théorie faisait prévoir. Dans la cirrhose atrophique de Laennec la glycuronurie diminue et disparaît, et l'épreuve du camphre reste négative.

La glycuronurie est exagérée dans l'ictère par rétention. Ce dernier résultat, basé sur une série de recherches cliniques et expérimentales, est en rapport avec l'augmentation des putréfactions intestinales. Quand, à la fin des ictères par rétention, l'acide glycuronique cesse d'être produit et excrété, c'est l'indice certain d'une mort prochaine.

MM. Roger et Chiray firent encore des recherches sur la glycuronurie des diabétiques. Ils obtinrent toujours un résultat négatif.

De même qu'il est incapable d'utiliser le glycose pour ses besoins nutritifs, l'organisme du diabétique est incapable de le transformer en acide glycuronique pour sa défense antitoxique.

CHAPITRE II

LA GLYCURONURIE DE LA GROSSESSE

Intérêt des recherches sur la glycuronurie au cours de la grossesse. — La glycuronurie dans la grossesse normale. — La glycuronurie dans la grossesse pathologique. — Observations.

De nombreux faits ayant établi la fréquence des troubles hépatiques au cours de la grossesse ou pendant les suites de couches, il était intéressant de poursuivre des recherches systématiques sur la glycuronurie au cours de la grossesse ou après l'accouchement. Nous effectuâmes nos recherches à la Maternité, dans les services du Professeur Bonnaire et du Docteur Garnier, et à la clinique Tarnier, dans les services du Professeur Bar et du Docteur Jeannin. Ces chefs de service voulurent bien nous permettre l'accès de leurs salles et nous autorisèrent à examiner les femmes enceintes ou ayant accouché. Nous tenons à leur exprimer nos vifs remerciements.

Nous cantonnant d'abord dans les grossesses absolument normales, nous n'avons rien noté de spécial dans les variations de la glycuronurie. Nous avons fait porter nos recherches sur les urines de femmes à tous les stades de la grossesse et de femmes ayant accouché. Partout nous avons obtenu les réactions qu'on obtient chez tous les individus sains. Chez certaines de ces femmes, nous avons noté une glycosurie plus ou moins marquée. Mais, contrairement à ce qui se produit chez les diabétiques, nous n'avons pas remarqué que cette glycosurie influençat en rien la réaction de l'acide glycuronique (observations I à XX).

Il n'en fut pas de même dans les grossesses pathologiques. Nous avons divisé nos observations de grossesses pathologiques en deux groupes : A. Prédominance des symptômes d'albuminurie avec ou sans œdèmes. (observations XXI à XXX) ; B. Prédominance des symptômes gastriques ou hépatiques (observations XXX à XL).

Disons tout de suite que dans les deux cas la glycuronurie est notablement diminuée. Cependant, dans les observations du 1er groupe, il semble que la réaction soit encore meilleure que dans les observations du 2e groupe. Néanmoins, la réaction reste cotée aux environs de 5. Dans un seul cas nous avons une réaction cotée 7. Mais, dans ce cas, l'œdème semble dû à une compression locale. C'est d'ailleurs le diagnostic auquel, cliniquement, on se rattache. Il y a donc lieu de supposer que

l'albuminurie de la grossesse ne va jamais sans un trouble marqué de la fonction hépatique. Dans quelques observations, on peut constater que le foie est tout à fait déficient.

Dans la moyenne des observations du second groupe, la réaction est cotée 4. Il est indéniable qu'il y a une relation nette entre les troubles gastriques et la fonction hépatique. Et ces vomissements si pénibles, du début surtout de la grossesse, cet état nauséeux continuel dont se plaignent tant certaines femmes, ce dégoût pour les aliments, qui les conduit à l'inanition, sont certainement liés à un mauvais fonctionnement de la glande hépatique.

Observations I à XX. — (Prises à la consultation ou dans les services de la Maternité).

Ces observations portent uniquement sur des femmes normales dont il est inutile par conséquent de reproduire les observations individuelles. Nous examinâmes :

1° Deux femmes gravides de moins de trois mois, venues pour être renseignées sur leur état. Rien de pathologique dans leurs antécédents. Réaction franchement violette (8 et 9).

2° Quatre femmes gravides entre 3 et 7 mois, ne présentant rien d'anormal, ni dans leur état actuel, ni dans leurs antécédents. Réaction violette (6 à 9) (une femme avec glycosurie).

3° Cinq femmes gravides près du terme. Rien d'anormal à relever dans l'état de ces femmes. Réaction nettement positive (7 à 10) (deux femmes avec glycosurie).

4° Neuf femmes ayant accouché. Leur grossesse s'est bien

passée. L'accouchement a été normal, les suites de couches parfaites (7 à 9) (trois femmes avec glycosurie).

Nous avions, sur cinq de ces neuf accouchées, fait prélever, par cathétérisme de l'urèthre, des urines, quelques heures avant l'accouchement et deux heures après. Chez quatre, nous avons obtenu une réaction un peu plus violette avec les urines suivant l'accouchement, qu'avec celles précédant l'accouchement. Dans un cas, la différence n'a pas été sensible. La sage-femme qui accoucha cette dernière femme, nous déclara que les douleurs avaient été peu violentes chez elle. Peut-être y a-t-il une légère inhibition de la glande hépatique sous l'influence de la douleur.

Observation XXI. — B..., 30 ans, lingère (Clinique Tarnier). IIe pare. La première grossesse se serait très bien passée. Accouchement à terme d'une fille qui a cinq ans et se porte bien. La grossesse actuelle est à terme. Depuis un mois environ, cette femme présente un œdème des membres inférieurs qui s'est accru progressivement. Cet œdème a envahi tous les téguments. La face en particulier est bouffie, surtout au niveau des paupières. Les urines ne contiennent cependant que des traces d'albumine. L'estomac est dilaté ; le foie, gros et douloureux, déborde nettement les fausses côtes. On sent très bien son bord inférieur qui est dur. Au cœur, on perçoit une ébauche de bruit de galop. M. le Professeur Bar s'attendait à ce que cette femme présentât des phénomènes d'insuffisance hépatique lors de son accouchement, et les recherches de laboratoire confirmaient ces prévisions cliniques, car la recherche de l'acide glycuronique nous donna 3 seulement. Or, quelques jours après, la femme accouchait. L'accouchement fut normal. L'enfant pesait 2.500 grammes et se porte bien actuellement. Mais, sitôt après l'accouchement, les signes d'insuffisance hépatique éclatèrent, et cette femme présenta un véritable ictère, donnant l'impression de désorganiser son foie. Nous la

revîmes quatre jours après l'accouchement. L'ictère avait diminué, et l'œdème également. Néanmoins, la recherche de l'acide glycuronique nous donna un résultat très mauvais (2). Traces seulement d'albumine dans les urines qui, depuis quelques jours, sont très abondantes.

Observation XXII. — R. E..., 22 ans, bijoutière (Clinique Tarnier).

II[e] pare. La première grossesse se termina par un avortement de quatre mois il y a un an 1/2. Au cours de cette première grossesse, la femme eut des vomissements très fréquents.

La 2[e] grossesse fut normale. Les troubles gastriques furent peu marqués. Jamais d'œdèmes. La femme ne fit pas analyser ses urines. Elle accoucha, à 8 mois, d'un garçon débile pesant 1900 grammes. Le placenta présentait tout à fait le type du placenta albuminurique, parsemé qu'il était d'infarctus blanchâtres. Traces d'albumine dans les urines. Rien à l'examen des différents organes.

Recherche de l'acide glycuronique : 3.

Observation XXIII. — M. H..., 23 ans, Tailleuse (Maternité).

I[re] pare. — Accouchement naturel près du terme : une fille pesant 2 kil. 800, bien conformée. Délivrance naturelle. Cette femme a eu la fièvre scarlatine à 4 ans Dans le début de sa grossesse, elle eut quelques vomissements, mais elle ne présenta jamais de troubles gastriques marqués. Il y a un mois, elle s'aperçut que ses jambes enflaient. Elle vint consulter et on trouva une notable quantité d'albumine dans son urine. Actuellement l'œdème est peu sensible. Il n'y a plus trace d'albumine dans l'urine. L'estomac ne paraît pas dilaté. A la percussion, le foie donne une matité débordant un peu les fausses côtes. Il n'est pas douloureux à la palpation.

Recherche de l'acide glycuronique : 1.

Après administration de camphre : 3.

Observation XXIV. — L. J..., 23 ans, couturière (Maternité).

Ire pare. — Accouchement naturel à terme il y a 15 jours. Depuis son accouchement cette femme présente un œdème considérable des membres inférieurs. La face est légèrement bouffie. Les urines contiennent une notable proportion d'albumine. La malade dit n'avoir jamais eu d'œdème. Jamais elle ne fit analyser ses urines avant son accouchement. Actuellement elle est au régime lacto-végétarien. Cette malade ne semble jamais avoir eu de troubles gastriques ou hépatiques. L'examen des différents organes, du foie et de l'estomac en particulier, ne révèle rien d'anormal.

Recherche de l'acide glycuronique : 3.

Après administration de camphre : 4.

Observation XXV. — B. M. L., 33 ans, concierge (Maternité).

Ve pare. Grossesse de 8 mois.

1re grossesse en 1901. Accouchement normal à 8 mois. Enfant bien portant actuellement.

2e grossesse en 1909. Avortement.

3e grossesse en 1910. Avortement.

4e grossesse en 1912. Grossesse extra-utérine. Opérée à Saint-Louis. La femme dit que c'était une grossesse ovarique.

Elle n'a jamais été surveillée pendant la durée de ses quatre premières grossesses, et ignore si elle a eu de l'albumine. Elle n'aurait jamais présenté d'œdème. Actuellement, elle présente de l'albuminurie depuis trois mois, époque à laquelle elle se fit examiner pour la première fois. Elle ne présenta jamais de phénomènes gastriques. Elle digère très bien Rien à signaler à l'examen des différents organes.

Examen obstétrical : tête mobile, dos à droite.

Recherche de l'acide glycuronique : 4.

Observation XXVI. — L..., 28 ans, ménagère (Maternité). III[e] pare. A eu la scarlatine à l'âge de 9 ans. Dit n'avoir jamais eu d'albumine, pas même au cours de ses premières grossesses. Accouchements normaux en 1912 et 1913. Ses deux enfants se portent bien.

La grossesse est à terme actuellement. Elle s'est bien passée, sans troubles d'aucune sorte jusqu'à il y a un mois : La malade présenta un œdème marqué des membres inférieurs. A ce moment, on trouvait de l'albumine en quantité appréciable dans son urine. Actuellement, l'œdème est peu marqué. Il n'y a que des traces d'albumine dans l'urine; un peu de sucre. On ne trouve rien à l'examen des différents organes, en particulier du foie et de l'estomac. La femme est actuellement au régime lacto-végétarien.

Examen obstétrical : bassin normal, présentation par le sommet, dos à gauche.

Recherche de l'acide glycuronique : 4.

Après administration de 0 gr. 50 de camphre : 5.

Observation XXVII. — M. G... 35 ans, domestique (Consultation Maternité).

II[e] pare. Dernier accouchement il y a 9 ans. La grossesse et l'accouchement furent normaux. L'enfant est bien portant actuellement. La grossesse actuelle est de 7 mois. La femme n'éprouva jamais de troubles gastriques bien marqués. Etat nauséeux au début de ses grossesses, avec quelques vomissements. Souffre depuis quelques jours de douleurs dans les jambes. Léger œdème malléolaire. Traces d'albumine dans les urines. L'estomac paraît légèrement dilaté à la percussion : il clapote. Rien à signaler du côté du foie.

Recherche de l'acide glycuronique : 5.

Observation XXVIII. — G. O... Ménagère, 24 ans (Maternité).

Ire pare. Accouchée, depuis 20 jours, d'un fœtus du sexe masculin, mort-né, pesant 1400 grammes.

Délivrance naturelle. Cette femme dit n'avoir éprouvé aucun trouble pendant sa grossesse. Mais, après son accouchement, on constata la présence d'albumine dans son urine. Actuellement la malade est au régime lacto-végétarien. L'albuminurie a diminué mais persiste encore. En outre, son urine réduit la liqueur de Fehling. La malade n'a jamais éprouvé de troubles gastriques ou hépatiques. L'examen des organes ne révèle rien d'anormal.

Recherche de l'acide glycuronique : 4.

Après administration de 0 gr. 50 de camphre : 6.

Observation XXIX. — J.., 30 ans, brodeuse (Maternité).

Ire pare. Enceinte de 6 mois 1/2. Cette femme a toujours été essoufflée au moindre effort.

Elle est actuellement en traitement pour accidents gravidocardiaques. Elle présente tous les signes du rétrécissement mitral. Du côté de l'appareil urinaire, elle présente de l'oligurie. Quantité considérable d'albumine dans les urines. Léger œdème malléolaire. Rien à signaler du côté de l'estomac. Foie gros et douloureux. Cette femme n'a, jusqu'à présent, eu aucun signe d'intolérance gastrique.

Recherche de l'acide glycuronique : 5.

Après administration de 0 gr. 50 de camphre : 6.

Dans ce cas, l'albuminurie semble surtout due au mauvais fonctionnement de l'appareil cardiovasculaire, et la cellule hépatique est peu atteinte.

Observation XXX. — D. R.., 21 ans, domestique (Maternité).

Ire Pare. Dernières règles il y a 8 mois. On ne relève rien dans les antécédents de cette femme. Sa grossesse s'est passée sans aucun incident jusqu'à ces derniers temps. Il y

a 8 jours, les membres inférieurs ont enflé. Cet œdème, surtout accusé à gauche, est blanc, lisse, non douloureux, ne s'accompagne pas d'impotence fonctionnelle. L'examen des différents organes ne révèle rien de spécial. Dans les urines, on ne trouve ni sucre ni albumine. Cet œdème semble devoir être dû à une compression. Aussi bien, dans ce cas, la cellule hépatique ne semble nullement lésée, contrairement à ce qui se produit quand les œdèmes sont liés à l'albuminurie. Bien que la femme soit au régime lacto-végétarien, la recherche de l'acide glycuronique nous a donné 6, et, après administration de camphre, 7.

Observation XXXI. — C. W.., 19 ans, couturière (Maternité). Ire pare. Grossesse à terme. Dans les antécédents de cette femme, nous relevons une fièvre scarlatine à l'âge de 14 ans. Cette femme, qui n'avait jamais présenté de troubles gastriques jusqu'au début de sa grossesse, commença à vomir dès qu'elle fut enceinte. Ses vomissements furent bientôt incessants, l'empêchant de s'alimenter. Il y a 2 mois, s'apercevant que ses chevilles enflaient le soir, elle vint consulter. On trouva de l'albumine dans ses urines. Traces de glycose. — Actuellement, cette malade est au régime lacto-végétarien et digère mieux. L'examen de ses organes ne révèle rien d'anormal. Il y a très peu d'albumine dans ses urines, un peu de sucre.

Recherche de l'acide glycuronique : 2.

Après administration de 0 gr. 50 de camphre : 3.

Observation XXXII. — G. D..., 35 ans, ménagère (Maternité). IIe pare. Le premier accouchement eut lieu le 7 mai 1914 : Un garçon, mort à 5 mois de dysentérie. La femme, pendant sa première grossesse, eut des troubles gastriques assez marqués, vomissements fréquents dans les premiers mois. La grossesse est à terme.

Le début de cette deuxième grossesse fut également carac-

térisé par une intolérance gastrique marquée. Actuellement, la femme ne digère pas très bien, éprouve après les repas une sensation de pesanteur à l'épigastre. Le foie ne déborde pas les fausses côtes.

Au cours de sa première grossesse, la femme dit n'avoir jamais eu d'albumine. Actuellement, elle n'a ni albumine ni sucre dans ses urines.

Examen obstétrical : Bassin de type mixte, fœtus mobile. Tête dans la fosse iliaque droite. Dos à gauche.

Recherche de l'acide glycuronique : 4.

Observation XXXIII. — B... 21 ans ménagère. (Clinique Tarnier).

II[e] pare. La première grossesse se termina par un accouchement à terme et normal d'une fille actuellement bien portante, âgée de 4 ans. Neuf jours avant son premier accouchement, la femme aurait eu une crise d'éclampsie. A ce moment, elle aurait présenté de l'albumine dans son urine.

La grossesse actuelle, qui est de 8 mois, aurait été marquée par de vives douleurs gastriques au début, avec vomissements incessants pendant 3 mois; puis ces symptômes se sont atténués. L'estomac est un peu dilaté. Le foie ne déborde pas les fausses côtes. La femme ne présente pas d'œdème; pas d'albumine dans les urines. Examen obstétrical : Tête mobile, dos à gauche.

Recherche de l'acide glycuronique : 4.

Observation XXXIV. — P. M..., 30 ans lingère. (Consultation Maternité).

III[e] pare. Femme enceinte depuis 3 mois. La première grossesse et la deuxième, il y a 8 ans et 4 ans, furent marquées par des vomissements incessants. La femme pouvait, dit-elle, à peine s'alimenter. Néanmoins les accouchements furent normaux et les enfants sont bien portants actuellement. Elle

n'aurait jamais présenté d'albumine au cours de ses deux premières grossesses.

Actuellement, les troubles gastriques, quoique marqués, sont beaucoup moins accentués qu'aux deux premières grossesses. Ils ont débuté à la cessation des règles. L'examen des organes ne révèle rien d'anormal. Rien à signaler dans les urines.

Recherche de l'acide glycuronique : 4.

Observation XXXV. — P. E..., 22 ans, mécanicienne (Maternité).

Ire pare. Accouchée, il y a 40 jours, à terme, d'un garçon actuellement bien portant. Reste en traitement parce qu'elle présente de la cystite. Les urines contiennent une notable quantité de pus. Dans ses antécédents on ne relève qu'une crise de rhumatisme articulaire aigu à l'âge de 15 ans. Elle eut des règles toujours irrégulières et très douloureuses.

Les premiers mois de sa grossesse furent très pénibles : Etat nauséeux continuel, vomissements fréquents. En outre, diarrhée fatiguant beaucoup la malade et que rien ne pouvait calmer. Dans les derniers mois, les symptômes digestifs étaient moins marqués. Néanmoins la malade éprouvait toujours après le repas une sensation de barre épigastrique.

Actuellement, indépendamment des troubles vésicaux, on constate une dilatation de l'estomac. En outre, le foie déborde légèrement les fausses côtes. Teinte subictérique des conjonctives et de la muqueuse de la région sublinguale. La malade est au régime lacto-végétarien.

Recherche de l'acide glycuronique : 3.

Après administration de camphre : 4.

Observation XXXVI. — G. M..., 22 ans ménagère. (Maternité).

Ire pare. A eu la fièvre typhoïde à l'âge de 19 ans. Depuis,

accuse des troubles gastriques : digestions lentes, pénibles, surtout la nuit, cauchemars.

La grossesse est à terme actuellement. Pendant les premiers mois de la grossesse, état nauséeux continuel. Dégoût pour certains aliments, surtout la viande, les graisses. Actuellement la femme s'alimente peu parce qu'elle digère mal. Cependant, elle n'est pas à un régime spécial. Elle se sent faible, incapable de faire un effort. L'estomac paraît généralement dilaté. Le foie ne déborde pas les fausses côtes. L'examen des urines au point de vue du sucre donne une réaction positive. Pas d'albumine.

Examen obstétrical : Bassin normal, présentation par le sommet, dos à gauche.

Recherche de l'acide glycuronique : 4.

Observation XXXVII. — D. A... couturière 20 ans (Clinique Tarnier).

II[e] pare. Accoucha à 8 mois d'une fille, actuellement bien portante, et âgée de 20 mois. Cet accouchement fut normal, mais la grossesse fut caractérisée par une intolérance gastrique tout à fait marquée du 3[e] au 6[e] mois.

Actuellement la femme est enceinte de 6 mois.

Elle n'a pas les vomissements fréquents de sa première grossesse, mais présente néanmoins des troubles gastriques, digestions difficiles, état nauséeux après tous les repas, sensation de pesanteur épigastrique.

L'examen des organes ne révèle rien d'anormal.

Rien à signaler dans les urines.

Recherche de l'acide glycuronique : 4.

Observation XXXVIII. — A. M.... 25 ans ménagère (Clinique Tarnier).

I[re] Pare. Dans les antécédents de cette femme, nous relevons seulement la fièvre scarlatine à l'âge de 4 ans. Les

débuts de sa grossesse furent marqués par des vomissements incessants.

Les troubles gastriques s'atténuèrent vers la fin de la grossesse. Mais, encore à ce moment, la femme digérait très mal. — A son entrée dans le service, il y a un mois, on constata la présence de 0 gr. 50 d'albumine dans ses urines. Elle ne présentait pas d'œdème.

Pour l'accoucher, on dût faire une application de forceps. L'enfant, du sexe féminin, présentait un bec de lièvre, une gueule de loup avec microcéphalie. Cet enfant mourut presqu'aussitôt au monde. — A la suite de cet accouchement, la femme présenta de la fièvre, avec subictère fugace. Actuellement, le foie déborde légèrement les fausses côtes. La femme digère toujours mal. Les urines réduisent nettement la liqueur de Fehling.

Recherche de l'acide glycuronique : 4.

Observation XXXIX. — D. G. Charcutière 20 ans (Maternité).

Ire Pare. Accouchée, il y a 3 jours, d'un garçon pesant 2.360 grammes. L'accouchement s'est produit à 8 mois, normal par ailleurs. Délivrance normale. Dans le début de sa grossesse, cette femme a présenté une intolérance gastrique assez marquée. Vomissements très fréquents. Cet état s'est amélioré spontanément au cours de la grossesse. — 15 jours avant son accouchement, cette femme présenta de l'œdème malléolaire. Ses urines contenaient une assez forte proportion d'albumine. — Actuellement, il n'y a plus que des traces d'albumine dans les urines. L'examen des différents organes ne révèle rien d'anormal.

Recherche de l'acide glycuronique : 5.

Observation XL. — D. H. 29 ans chemisière (Clinique Tarnier).

IIe Pare. La première grossesse fut normale. L'accouche-

ment, à terme et normal : Un garçon mort, à deux mois, de diarrhée. Actuellement, la femme est enceinte de 8 mois. Depuis le début de sa grossesse, elle digère mal. Mais, depuis 8 jours, elle présente des vomissements incessants, pour lesquels elle entre dans le service. Actuellement, elle présente un peu de dilatation gastrique. Le foie déborde légèrement les fausses côtes. Les conjonctives et la muqueuse sublinguale présentent une teinte subictérique. Dans les urines, il y a un peu de pus, la malade présentant des phénomènes de cystite. L'examen des autres organes ne révèle rien d'anormal.

Recherche de l'acide glycuronique : 5.

Le tableau suivant résume nos observations. Les chiffres obtenus par nous ont permis d'établir un pourcentage, qui fera saisir l'importance qui s'attache à la recherche de l'acide glycuronique :

Pourcentage obtenu avec 40 cas.

	COTES DE LA RÉACTION			
	1 à 4	5,6	7,8	9,10
Grossesses normales.	0	10 0/0	70 0/0	20 0/0
Grossesses pathologiques . .	65 0/0	30 0/0	5 0/0	0

	NOMBRE DE CAS	COTES DE LA RÉACTION					OBSERVATIONS
		0, 1, 2	3, 4	5, 6	7, 8	9, 10	
Grossesses normales avant 3 mois. .	2				1	1	
— — de 3 à 7 mois .	3			1	2		
— — près du terme .	3			1	1	1	
— — après l'accouchement . .	6				4	2	
Grossesses normales avec glycosurie de 3 à 7 mois .	1				1		
— — près du terme .	2				2		
— — après l'accouchement . .	3				3		
Total des grossesses normales. .	20			2	14	4	
Grossesses avec albuminurie et œdèmes) avec sucre.	2			2			
) sans sucre.	8	1	4	2	1		La femme ayant 7 a un œdème de compression.
Grossesses avec troubles gastriques) avec sucre.	3		3				1 cas avec albuminurie.
) sans sucre.	7		5	2			1 cas avec albuminurie.
Total des grossesses pathologiques .	20	1	12	6	1		
Total général	40	1	12	8	15	4	

CONCLUSIONS

1° L'acide glycuronique est un dérivé du glycose, qui prend naissance dans le foie.

2° Il semble exiger, pour sa formation, la présence de certains corps, avec lesquels le glycose peut se conjuguer.

3° Chez l'homme normal, la glycuronurie est constante, mais son intensité varie avec le régime alimentaire et avec l'intensité des putréfactions intestinales.

4° La glycuronurie diminue et peut même disparaître sous l'influence du jeûne.

5° Pour distinguer l'aglycuronurie normale, liée au régime, de l'aglycuronurie pathologique, liée à l'insuffisance hépatique, il suffit d'avoir recours à l'épreuve du camphre (un cachet de 0 gr. 50).

6° Les variations de la glycuronurie au cours des états pathologiques sont liées à l'état des cellules hépatiques.

7° De nombreux faits ayant établi la fréquence des troubles hépatiques au cours de la grossesse ou pendant les suites de couches, il était intéressant de poursuivre des recherches systématiques sur les variations de la glycuronurie au cours de la grossesse et après l'accouchement.

8° Nos observations à ce sujet peuvent se diviser en quatre catégories.

A) Grossesses normales (observations I à XIV) : glycuronurie normale.

B) Grossesses normales avec glycosurie (observations XV à XX) : glycuronurie normale, résultat intéressant, parce que, dans le diabète, la glycuronurie fait défaut.

C) Grossesses pathologiques (œdémes et albuminurie) (observations XX à XXXI) : glycuronurie très diminuée.

D) Grossesses pathologiques (troubles gastriques) (observations XXXI à XL) : glycuronurie également très diminuée.

9° Ces divers faits tendent à établir une relation étroite entre les fonctions de la cellule hépatique d'une part, l'albuminurie et les troubles gastriques de la grossesse d'autre part.

10° La recherche de l'acide glycuronique doit toujours être faite chez les femmes enceintes : elle complète la recherche de l'albumine. Permettant de déter-

miner l'état fonctionnel du foie, elle fournit des indications précieuses pour le pronostic, et permet de prévoir et parfois d'éviter les accidents gravido-hépatiques.

Vu : le Président,
ROGER

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD

COULOMMIERS. — Imp. DESSAINT & Cie, 41, rue de Melun.